INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°100

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 22, 23 E 24 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *DIVERSOS PAÍSES*

O objetivo desta revisão foi resumir as evidências de estudos *in vitro*, *in vivo*, e clínicas para fornecer informações sobre o potencial de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19. Artigos relevantes foram pesquisados no PubMed, Google Scholar e ClinicalTrials.gov. As combinações de pesquisa renderam 21 referências principais. Para os fins deste informe, os resultados *in vitro* e *in vivo* não serão descritos. Em 2020, o remdesivir foi incluído no ensaio clínico internacional Solidarity conduzido pela Organização Mundial de Saúde na tentativa de encontrar um tratamento eficaz para COVID-19. No primeiro paciente com COVID-19 tratado com remdesivir, um homem de 35 anos, a pneumonia melhorou após 7 dias de tratamento. Em Seattle, o remdesivir foi usado como uma droga compassiva para tratar sete pacientes criticamente enfermos. Um estudo maior descobriu que, após um curso de 10 dias de tratamento (administração intravenosa de 200 mg no dia 1, seguido de 100 mg diariamente), 68% (36 de 53) dos pacientes com COVID-19 apresentaram melhora clínica; no entanto, não houve grupo controle neste estudo. Portanto, esta informação é insuficiente para confirmar a eficácia do remdesivir. Ensaios clínicos estão em andamento em países como Estados Unidos da América, Noruega, Canadá, França e China. O primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico foi conduzido na China com 158 pacientes no grupo remdesivir e 79 no grupo placebo. O estudo revelou que o tratamento com remdesivir não conduziu a uma redução significativa do tempo necessário para atingir a melhoria clínica. Além disso, a mortalidade e o tempo de depuração viral não foram significativamente diferentes daqueles no grupo placebo, sugerindo que o remdesivir teve poucos benefícios clínicos. Isso sugere ainda que, em COVID-19, a propagação viral não é o principal fator responsável pela gravidade da doença. Por isso, as propriedades antivirais do remdesivir não seriam benéficas. Os autores hipotetizam que, como a gravidade da COVID-19 está associada às respostas imunes, uma combinação de remdesivir com imunossupressores e/ou outros antivirais pode potencializar sua atividade antiviral e mitigar a lesão imunopatológica. Além disso, faltam dados sobre a farmacocinética do remdesivir, interações medicamento-medicamento, medicamento-gene e medicamento-doença. Os autores concluem que o remdesivir tem sido usado em vários países como um medicamento de emergência para pacientes com COVID-19, e alguns pacientes apresentaram melhores resultados clínicos. No entanto, ensaios clínicos em grande escala devem ser realizados para confirmar a eficácia do remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 4 de 16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve metanálise. São limitações do estudo: não ter protocolo; busca restrita; seleção e extração não foram realizados em duplicata; não prover lista de estudos excluídos. Ademais, os autores não investigaram riscos de viés com ferramentas adequadas, nem financiamento dos estudos individuais, nem a heterogeneidade dos estudos.

REMDESIVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ DIVERSOS PAÍSES

Nesse ensaio clínico randomizado, os autores objetivaram determinar a eficácia de 5 ou 10 dias de tratamento com remdesivir em comparação com cuidado padrão no estado clínico no dia 11 após o início do tratamento. Ao todo, 584 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber um curso de 10 dias de remdesivir (n = 193) (grupo 1), um curso de remdesivir de 5 dias (n = 191) (grupo 2) ou tratamento padrão (n = 200) (grupo 3). Remdesivir foi administrado por via intravenosa em 200 mg no dia 1 seguido por 100 mg ao dia. Não houve diferenças entre os grupos para variáveis demográficas e histórico médico. Além da terapia com remdesivir, alguns pacientes foram tratados com esteroides, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe e azitromicina. Dos 191 pacientes do grupo 2 (remdesivir por 5 dias), 145 (76%) completaram o tratamento, 35 (18%) receberam alta, 5 (3%) retiraram o consentimento de uso e 4 (2%) apresentaram eventos adversos. Dos 193 pacientes no grupo 1 (remdesivir por 10 dias), 73 (38%) completaram o tratamento, 98 (51%) receberam alta, 8 (4%) apresentaram eventos adversos e 6 (3%) retiraram o consentimento. No dia 11, pacientes randomizados para o grupo de remdesivir de 5 dias tinham chances significativamente maiores de melhora clínica em comparação com o grupo controle (OD 1,65; IC 95% 1,09–2,48; p = 0,02). A melhora clínica no dia 11 entre o grupo remdesivir de 10 dias e o grupo controle não foi estatisticamente significativo (p = 0,18). No dia 28, 9 pacientes morreram: 3 no grupo 1, 2 no grupo 2, e 4 no grupo 3. Os autores concluíram que pacientes tratados com remdesivir por cinco dias tiveram uma diferença significativa no estado clínico em comparação com o tratamento padrão, mas que essa diferença era de importância clínica incerta.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés de moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2) Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central (baixo risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: não houve cegamento (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve cegamento (alto risco de viés). 5) Desfechos incompletos: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção (alto risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7) Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL

TOCILIZUMABE E METILPREDNISOLONA

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Nesta coorte prospectiva, os autores avaliaram 215 pacientes diagnosticados com COVID-19. Depois de excluir pacientes que receberam alta ou desenvolveram um evento de falha (intubação ou morte) antes do dia 3, definido para a análise de referência, 196 pacientes foram incluídos. Desses, 130 foram tratados com tocilizumabe/metilprednisolona + terapia padrão e 66 pacientes receberam apenas o tratamento padrão. Os pacientes eram principalmente do sexo masculino (67,4%), com uma idade média de 67,5 (±13,7) anos, e a maioria (78,1%) apresentava comorbidades. A mediana de PaO_2/FiO_2 foi de 200 (IQR 133–289) mmHg e 164 (83,7%) tiveram pneumonia grave (PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg). Não diferença, para essas variáveis, entre os grupos tratamento e controle. No dia 14 de acompanhamento, a sobrevivência geral era de 92,7% (IC 95% 86,4–96,1) no grupo tocilizumabe/metilprednisolona e 78,2% (IC 95% 67,0–85,6) no grupo controle. No dia 30, a sobrevivência geral era de 85,9% (IC 95% 80,7–92,6) e 71,9% (IC 95% 59,9–80,8), com uma melhora significativa de sobrevida em pacientes com tocilizumabe/metilprednisolona (razão de risco = 0,41, IC 95% 0,19–0,89, p = 0,025). Ao considerar apenas pacientes recebendo tocilizumabe/metilprednisolona, mortes ocorreram em 13/45 (28,9%) pacientes que receberam metilprednisolona, 4/29 (13,8%) tocilizumabe e 5/56 (8,9%) naqueles que receberam terapia combinada. Em 30 dias, a sobrevivência geral foi de 79,5% (IC 95% 64,2–88,8), 85,8% (IC 95% 66,5–94,4) e 90,9% (IC 95% 79,6–96,1) em pacientes tratados, respectivamente, com metilprednisolona, tocilizumabe e terapia combinada (p ajustado para heterogeneidade entre os tratamentos = 0,55). Os autores concluem que o tratamento precoce com tocilizumabe, metilprednisolona ou ambos pode melhorar o desfecho em pacientes não intubados com pneumonia por COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes do tipo de estudo, os autores não identificaram e/ou relataram estratégias para lidar com fatores de confusão. Além disso, os autores mencionam que o fato do estudo ter ocorrido em centro único é outra importante limitação.

AMPICILINA/SULBACTAM, CEFOTAXIMA, CEFTRIAXONA, MOXIFLOXACINA, LEVOFLOXACINA, CEFTAROLINA, E ANTIBACTERIANOS TENDO COMO ALVO *Staphylococcus Aureus* RESISTENTE À METICILINA E *Pseudomonas aeruginosa*

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Este artigo teve como objetivo analisar os padrões e preditores de terapia antibacteriana empírica (TAEP) precoce e coinfecção bacteriana, em uma coorte de pacientes hospitalizados com COVID-19 em 38 hospitais de Michigan. Os antibióticos empíricos foram categorizados tendo como alvo a) apenas organismos adquiridos pela comunidade (ampicilina/sulbactam, cefotaxima, ceftriaxona,

moxifloxacina, levofloxacina, ceftarolina) b) *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), ou c) Pseudomonas aeruginosa. Não foi incluído o uso de azitromicina na ausência de outro tratamento antibacteriano, uma vez que muitos hospitais a recomendaram como terapia específica para COVID-19. Dos 1.705 pacientes com COVID-19, 56,6% (965) receberam TAEP, sendo mais comumente prescritos ceftriaxona (38,9%), vancomicina (13,8%), doxiciclina (10,9%) e cefepima (10,4%). Dos 965, 25,8% (249) receberam antibacterianos direcionados a MRSA, e 26,3% (254) direcionados a pseudomonas. A mediana de duração da internação foi de 3 dias (IQR 2–6). Infecções bacterianas comunitárias ocorreram em 4,9% (47/965) dos pacientes que receberam TAEP *vs.* 1,6% (12/740) daqueles que não receberam ($p < 0,001$). Pacientes com infecção confirmada tiveram um tempo de internação mais longo (mediana 7 [IQR 4–10] *vs.* 5 dias [3–8], $p = 0,003$) e tiveram maior mortalidade hospitalar (47,5% [28/71] *vs.* 18,0% [297/1634], $p < 0,001$) do que aqueles sem infecção confirmada. Preditores para receber TAEP foram idade (mais idosos), índice de massa corporal mais baixo, doença mais grave (ex.: suporte respiratório, sepse grave), presença de infiltrado lobar ou internação em hospital com fins lucrativos. Pacientes admitidos em data posterior ao surto foram menos propensos a receber antibacterianos empíricos. Após o resultado positivo do teste de COVID-19 durante a internação, 453/832 (54,4%) tiveram a TAEP interrompida 1 dia após o recebimento do resultado. Dos 379 que continuaram os antibacterianos, apenas 28 (7,4%) tiveram uma coinfecção bacteriana adquirida na comunidade confirmada. Os autores concluíram que para cada paciente com infecção bacteriana, quase 20 sem uma infecção identificada também receberam terapia antibacteriana empírica, apesar da baixa prevalência de coinfecção bacteriana comunitária.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Não foram mencionados fatores de confusão, e não foram declaradas estratégias para lidar com possíveis fatores de confusão do estudo.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *TURQUIA*

O estudo teve como objetivo avaliar o impacto de um curso de 5 dias de combinação de HCQ e azitromicina no ECG de pacientes COVID19 (+) fora da UTI. Foram incluídos 109 pacientes COVID19 (+) que necessitaram de internação fora da UTI. Todos os pacientes foram tratados por 5 dias com HCQ (400 mg no primeiro dia e 200 mg nos dias seguintes) e azitromicina (500 mg no primeiro dia e 250 mg nos dias seguintes). Os ECGs foram repetidos 3–6 h após a segunda dose de HCQ e 48–72 h após a primeira dose da combinação. Os ECGs foram avaliados em termos de ritmo, intervalo PR, duração do QRS, intervalos QT e QTc. Os achados do ECG inicial e durante o tratamento foram comparados. Características demográficas e os resultados laboratoriais foram registrados. Visita telefônica diária ou visita ao leito foram realizadas pelo médico assistente. A média de idade dos pacientes foi de 57,3 ± 14,4 anos e 48 (44%) eram do sexo masculino. O intervalo PR médio da linha de base foi de 158,47 ± 25,10 ms, a duração do QRS foi de 94,00 ± 20,55 ms, o intervalo QTc foi de 435,28 ± 32,78 ms, 415,67 ± 28,51, 412,07 ± 25,65 de acordo com as fórmulas de Bazett, Fridericia e Framingham Heart Study,

respectivamente. ΔPR foi −2,94 ± 19,93 ms (p = 0,55), ΔQRS duração foi 5,18 ± 8,94 ms (p = 0,03). O intervalo ΔQTc foi de 6,64 ± 9,60 ms (p = 0,5), 10,67 ± 9,9 ms (p = 0,19), 14,14 ± 9,68 ms (p = 0,16) de acordo com as fórmulas de Bazett, Fridericia e Framingham Heart Study, respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os intervalos QTc. Nenhuma taquicardia ventricular, fibrilação ventricular ou atraso significativo na condução foi observado durante o acompanhamento. Não houve óbito ou piora da função cardíaca. Os autores concluem que 5 dias de tratamento com HCQ-AZM não levou a prolongamento QT clinicamente significativo e outros atrasos de condução em comparação ao ECG basal em pacientes COVID19 (+) fora da UTI.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Apesar de os autores mencionarem a demografia dos participantes, eles não exploram as condições clínicas dos 109 pacientes incluídos no estudo. Eles podem ter considerado apenas aqueles que não apresentavam propensão a desenvolver algum distúrbio cardiovascular. Inclusive, 9 pacientes foram excluídos do grupo inicial por apresentarem alteração no ritmo cardíaco. Além disso, outra droga (Enfluvir – 7mg 2x/dia) foi administrada nos participantes do estudo e, apesar de autores mencionarem algumas limitações do estudo, eles não comentam os efeitos que esta droga poderia ter causado.

SOFOSBUVIR/DACLATASVIR, RIBAVIRIN, LOPINAVIR/ RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *IRÃ*

Trata-se de um ensaio clínico aberto e não-randomizado (IRCT ID: IRCT20200324046850N2, https://www.irct.ir/trial/46713), cujo objetivo principal foi avaliar a efetividade do sofosbuvir em combinação com o daclatasvir no tratamento da COVID-19. Os pacientes foram inscritos entre 18 de março de 2020 e 16 de abril de 2020, sendo o curso clínico seguido por 3 semanas imediatamente após o início da intervenção. Após adoção dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 62 participantes foi dividido em dois braços. Um braço recebeu uma única pílula diária contendo 400 mg de sofosbuvir e 60 mg de daclatasvir (35 participantes) e o outro recebeu 600 mg de ribavirina a cada 12 h (27 participantes). Além disso, ambos grupos receberam o protocolo de tratamento padrão nacional: lopinavir/ritonavir (400/100 mg), 12/12h, por no máximo 5 dias, e hidroxicloroquina em dose única de 400 mg no momento da internação. O desfecho primário medido foi o tempo desde o início dos medicamentos em estudo até a alta hospitalar. Já os secundários foram: tempo de permanência na UTI, mortalidade, frequência respiratória, valores laboratoriais e efeitos adversos. Os resultados mostraram que a mediana de idade foi de 62,5 anos com um IQR entre 46 e 71 anos. O tempo médio percorrido entre a internação até a alta hospitalar foi de 6 dias no grupo tratado com sofosbuvir/daclatasvir e de 11 dias no grupo tratado com ribavirina, observando uma recuperação mais rápida dos pacientes tratados com sofosbuvir/daclatasvir junto com uma probabilidade de sobrevida significativamente maior (*log rank* p < 0,01). Além disso, a necessidade de internação de pacientes

na UTI foi menor no grupo sofosbuvir/daclatasvir (17%) do que no grupo ribavirina (48%) (p = 0,014). A mortalidade no grupo sofosbuvir/daclatasvir foi 2/35 (5,7%) versus 9/27 (33%) para o grupo da ribavirina, com um risco relativo de morte de 0,17 (IC 95% 0,04–0,73, p = 0,02) para os pacientes tratados com sofosbuvir/daclatasvir versus 3,6 no grupo tratado com ribavirina (IC de 95% 2,1–12,1, p < 0,01). Os efeitos adversos mais frequentes no grupo de tratamento com ribavirina foram anemia e distúrbios gastrointestinais, e leucopenia no grupo tratado com sofosbuvir/daclatasvir. Concluindo, os autores relatam que o tratamento com sofosbuvir/daclatasvir foi significativamente mais eficaz do que a ribavirina. Entretanto, esses resultados são preliminares e precisam ser confirmados em ensaios clínicos maiores, duplo-cegos e randomizados.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies),* 8 de 9 critérios foram atendidos. Os seguintes pontos fracos foram encontrados no estudo: os dados comparam a efetividade de um medicamento sobre outro, não possuindo um grupo controle livre das intervenções principais; o ensaio clínico não foi cegado e nem totalmente randomizado, o que pode gerar vieses na interpretação dos resultados.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Trata-se de um estudo de base populacional, realizado em uma área geográfica italiana com alta difusão de COVID-19, que avaliou se a cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ) tem efeito profilático em relação à COVID-19. Para tal, os pesquisadores compararam os registros de pacientes com doenças autoimunes, tratados cronicamente com HCQ ou CQ, com os registros de pacientes da mesma região geográfica, que foram testados positivo para COVID-19. Os autores informaram que 4.408 pacientes que tiveram pelo menos uma prescrição de HCQ/CQ no segundo semestre de 2019 foram identificados por meio de uma base de registro de prescrição de medicamentos. Como resultados, observou-se que a prevalência de usuários de HCQ/CQ foi de 0,85/1.000 em homens e 3,3/1.000 em mulheres. A incidência cumulativa de ser testado para COVID-19 durante o período do estudo foi de 2,7% na população em geral e 3,8% em usuários de CQ/HCQ, enquanto que a incidência cumulativa de testar positivo para COVID-19 foi de 0,55% na população em geral e de 0,70% em usuários de HCQ e CQ. As análises estatísticas com modelos multivariados mostraram que os usuários de CQ/HCQ tiveram: 1) uma probabilidade ligeiramente maior de serem testados para COVID-19, em comparação com a população em geral (OR 1,09, IC 95% 0,94–1,28); 2) a mesma probabilidade de serem diagnosticados com COVID-19 (OR 0,94, IC 95% 0,66–1,34); e 3) uma probabilidade ligeiramente menor de ser positivo, uma vez testado (OR 0,83, IC 95% 0,56–1,23). Os autores destacaram, contudo, que todas as três diferenças observadas não foram estatisticamente significativas. Como conclusão, os autores defendem que, diante dos achados, este estudo não apoia o uso profilático de HCQ/CQ para COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 3 de 8 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não há descrição detalhada dos critérios de inclusão do estudo, nem dos participantes incluídos; os autores informaram que as duas populações avaliadas não eram comparáveis em relação às condições prévias de saúde, e possivelmente, em sua probabilidade de serem infectadas pelo SARS-CoV2 e desenvolver COVID-19; a exposição (uso de HCQ e CQ) foi medida por meio de uma base de registros de prescrições de medicamentos, o que não garante o uso do medicamento propriamente dito; as análises foram ajustadas somente para sexo e idade; não houve avaliação das doses e dos tempos de tratamento utilizados.

EXOSSOMOS DERIVADOS DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

O objetivo desta revisão narrativa foi discutir a possível aplicação terapêutica de exossomos na infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Foi demonstrado que as células-tronco mesenquimais (CTMs) e seus derivados, como exossomos (CTM-Exo) melhoraram consideravelmente a inflamação pulmonar e os danos de lesões pulmonares. As CTMs são conhecidas como células-tronco adultas que podem se diferenciar em uma variedade de células, como cartilagem, células ósseas e células neurais. As CTMs são consideradas a ferramenta mais útil na medicina regenerativa porque essas células podem melhorar tecidos e órgãos danificados por meio da diferenciação celular e da produção de quimiocinas, citocinas, fatores de crescimento e vesículas extracelulares. As CTMs podem melhorar o tecido pulmonar danificado por meio do direcionamento para lesões específicas do pulmão para manter a homeostase, bem como promover a regeneração e a secreção de fatores solúveis e exossomos para moderar a inflamação e induzir a regeneração do tecido. Leng *et al.* descobriram que o transplante de MSCs melhorou consideravelmente a função pulmonar de pacientes com pneumonia por nCoV-2019 em 2 dias. Eles administraram cerca de um milhão de células por quilograma de peso uma vez e declararam que as CTMs modulavam as respostas imunológicas, participando da melhora do desfecho da pneumonia por SARS-CoV-2. De acordo com a literatura, CTM-Exo contém diferentes biomoléculas ativas e podem reparar e melhorar infartos do miocárdio, lesão renal, doenças do SNC, cirrose hepática, ferida diabética e doenças associadas aos pulmões. Possíveis papéis terapêuticos de CTM-Exo podem compreender a inibição de citocinas pró-inflamatórias, indução de macrófagos M2, aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias e regeneração tecidual. Ademais, existem ensaios clínicos em andamento para estudar a inalação de aerossol e administração intravenosa de CTM-Exo no tratamento de indivíduos com pneumonia por SARS-CoV-2. Cabe destacar que a atividade imunológica de CTM-Exo em relação a diferentes células do sistema imunológico depende do tipo de célula alvo, maturidade celular, estado celular e tipo de doença, entre outros fatores. Embora a exploração de uma nova vacina específica para o vírus da SARS-CoV-2 seja crítica, vai demorar algum tempo, o que torna pesquisas adicionais essenciais. Os exossomos de CTMs podem ser uma ferramenta útil para o tratamento da pneumonia por COVID-19 devido ao seu papel na supressão de respostas inflamatórias e na regeneração de tecidos danificados. Além disso, os exossomos podem servir como biomarcador, nanocarreador e vacina contra o vírus SARS-CoV-2.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em análise crítica, os autores focaram mais em descrever o funcionamento da terapia celular do que em dados clínicos que apoiassem seu emprego. Somente um estudo clínico com pacientes com COVID-19 foi citado. Os demais estudos citados eram para o enfrentamento de outros vírus em modelos animais.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

Nesta revisão, os autores descrevem as características do remdesivir (RDV) e discutem seu uso para o tratamento da COVID-19. Após a realização de buscas eletrônicas em bases como PubMed e Google Scholar, os autores apresentam e discutem referências que explicam o mecanismo de ação deste fármaco antiviral, bem como suas características farmacodinâmicas e propriedades farmacocinéticas. Em seguida, os autores fazem um breve resumo da atividade antiviral do RDV, baseados em estudos onde este fármaco foi utilizado contra diferentes vírus, como o Ebola e o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Por fim, são discutidas as evidências disponíveis acerca da eficácia clínica do remdesivir no tratamento da COVID-19; são apresentadas referências relacionadas a relatos de caso, oriundas do uso compassivo do RDV, bem como referências dos primeiros ensaios clínicos publicados com este medicamento, como os estudos de Beigel *et al.* (2020), Goldman *et al.* (2020) e Wang *et al.* (2020). Os autores trazem ainda uma discussão sobre os delineamentos de 10 ensaios clínicos atualmente registrados no ClinicalTrial.gov, que objetivam avaliar a eficácia e a segurança deste medicamento no tratamento da COVID-19. Destacam que nenhum deles se propôs ainda a testar o uso do RDV associado à dexametasona, e defendem, baseados na publicação preliminar do ensaio RECOVERY, que pode ser interessante avaliar esta associação (RDV + dexa) em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica. Os autores defendem que reaproveitar ou reposicionar fármacos disponíveis é a maneira mais rápida de controlar uma situação de pandemia. Informam que estudos *in vitro* e *in vivo* já demonstraram a eficácia do remdesivir contra os coronavírus, e que, além disso, na atual pandemia, algumas evidências indicam que o uso compassivo do remdesivir pode causar alguma melhora clínica em pacientes com COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que as estratégias utilizadas para selecionar os estudos incluídos nesta revisão foram parcialmente descritas; não há informação sobre o período da realização das buscas, dessa forma, não é possível avaliar a atualidade dos dados apresentados pelos autores; apesar de descrever o delineamento básico e os resultados dos estudos clínicos do RDV contra a COVID-19, não há discussão sobre a qualidade desses ensaios.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Neste artigo, os autores discutem as evidências sobre a eficácia dos corticosteroides (CE) entre pacientes hospitalizados com COVID-19, incluindo dados recentemente divulgados do primeiro ensaio clínico randomizado sobre este assunto, o ensaio RECOVERY. Inicialmente mencionam que o uso de CE não apresentou efeitos benéficos no tratamento de SARS e MERS, porém algumas análises em coortes chinesas, espanholas e italianas mostraram benefício do uso de CE para tratamento da COVID-19. Em seguida, a publicação dos dados do RECOVERY atestou a eficácia desse tratamento, similar ao reportado previamente, apesar de se tratar de um estudo aberto, o que acarreta maior viés da análise. Em seguida os autores mencionam algumas recomendações de sociedades científicas sobre o uso dos CE para tratamento de casos graves de COVID-19. Posto isso, os autores concluem que pacientes em hipoxemia com COVID-19 devem receber dexametasona com base nas evidências atuais, dado o risco reduzido de morte e maior probabilidade de alta hospitalar. O uso de CE também está associado à duração reduzida da oxigenoterapia e ao risco de progressão para ventilação mecânica invasiva entre aqueles que recebem oxigênio suplementar. Não há benefício em usar dexametasona entre pacientes que não precisam de oxigênio suplementar e pode até causar danos. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto dos corticosteroides nos diferentes subtipos de SDRA associada a COVID-19, risco de superinfecções e resultados em longo prazo.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliar revisões narrativas. Em leitura crítica, nota-se que os autores não descreveram se fizeram uma busca ampla na literatura para levantamento das informações apresentadas, contudo fazem uma sumarização de guias publicados por sociedades científicas e OMS, facilitando o acesso à informação sobre o tratamento proposto.

VACINAS

ESTUDO *IN VIVO* \ CHINA

Neste artigo os autores divulgam os resultados dos testes pré-clínicos da vacina de adenovírus do sorotipo 5 recombinante incompetente para replicação, Ad5-S-nb2, carregando um gene com códon otimizado que codifica a proteína Spike (S). O objetivo foi avaliar a imunogenicidade (produção de anticorpos e resposta imune celular – CMI) induzidas por Ad5-S-nb2 via injeção intramuscular e inoculação nasal em camundongos e macacos *Rhesus*. Os autores reportam que a injeção intramuscular com Ad5-S-nb2 induz a produção de anticorpos sistêmicos S-específico e respostas imunes mediadas por células (CMI) em camundongos e macacos *Rhesus*. Em camundongos, a inoculação intranasal provoca respostas sistêmicas e pulmonares de anticorpos, mas uma resposta CMI mais fraca. Aos 30 dias após uma única vacinação com Ad5-S-nb2 por via intramuscular ou intranasal, os macacos estão protegidos contra um desafio por SARS-CoV-2. Um desafio subsequente revela que macacos vacinados com uma dosagem de vacina 10 vezes menor que a testada previamente também estão protegidos, demonstrando a eficácia do Ad5-S-nb2 e a possibilidade de oferecer mais dosagens de vacina em um período mais curto. Assim, os autores confirmam que a Ad5-S-nb2 é uma vacina que produz uma resposta imune robusta, sendo uma vacina candidata para testes em humanos. Atualmente, sabe-se que esta vacina está em fase 2 de testes em humanos.[11]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com as diretrizes *ARRIVE (Animal Research: Reporting of In VivoExperiments)*, foi possível observar que o estudo pré-clínico em questão apresentou a maioria das informações sugeridas. Os autores descreveram, de forma clara e detalhada, os objetivos do estudo, o plano e os procedimentos experimentais, o número amostral e as características dos animais, bem como os métodos e programas estatísticos utilizados nas análises. Foi informado que a atribuição dos animais aos grupos experimentais se deu de forma randomizada. Embora não tenha sido objetivo do estudo, observou-se que não há informações sobre possíveis efeitos adversos nos grupos estudados. Também não há menção sobre possíveis limitações do estudo, incluindo potenciais vieses e imprecisões dos resultados. Dessa forma, é recomendado que esses achados sejam interpretados em conjunto com outros resultados de estudos pré-clínicos e clínicos já realizados.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Este artigo discute o uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19. Os autores mencionam os resultados de uma metanálise de estudos randomizados controlados, em que o uso de corticosteroides pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar, porém, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Uma revisão sistemática de estudos observacionais não encontrou benefício de sobrevivência com dano potencial (necrose avascular, psicose, diabetes mellitus e depuração viral retardada). A hiperglicemia, hipernatremia e hipocalemia devem ser monitoradas quando corticosteroides forem utilizados; e após sua retirada os sinais de insuficiência adrenal e possíveis infecções secundárias devem ser monitoradas. Corticoterapia sistêmica de baixa dosagem tem sido utilizada em pacientes adultos sob ventilação mecânica. Pacientes com piora progressiva dos marcadores de oxigenação, sinais radiológicos de evolução rápida e hiperativação na resposta inflamatória, podem utilizar glicocorticoides por curto prazo (3 a 5 dias) em doses que não excedam a equivalente a metilprednisolona. Metilprednisolona (40–80 mg/dia) deve ser considerada com base na gravidade da doença e a dose diária total não deve exceder 2 mg/kg. O efeito imunossupressor de doses mais altas de glicocorticoides podem atrasar a eliminação do SARS-CoV-2. Pacientes adultos com COVID-19 e sepse refratária podem receber corticosteroides em baixas doses (200 mg/dia para hidrocortisona ou 40 mg/dia para metilprednisolona). Em gestantes, a relação benefício/dano na mãe e no feto deve ser discutida. Os autores concluíram que embora pareça haver alguma evidência de que os corticosteroides podem ser benéficos quando utilizados na fase aguda inicial da infecção, seu uso rotineiro não é recomendado em pacientes adultos com COVID-19. A corticoterapia sistêmica de baixa dosagem deve ser empregada em pacientes adultos ventilados mecanicamente com SRAG por COVID-19, e sepse refratária. Mais estudos são necessários para avaliar o uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores se basearam em algumas metanálises e diretrizes clínicas para inferir sobre os benefícios e evidências disponíveis sobre o uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19. Não é possível identificar possíveis vieses para seleção dos artigos incluídos na revisão.

AD5-NCOV

ESTUDO *IN VIVO* \ *CHINA*

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia protetora da vacinação com Ad5-nCoV, uma vacina contra COVID-19 feita a partir de um adenovírus humano tipo 5 com defeito de replicação. Foram avaliadas a indução da produção de anticorpos e a resposta de células T linfocitárias em camundongos Balb/C e furões que receberam a vacina por meio da aplicação intranasal e intramuscular. A resposta imune induzida por Ad5-nCoV foi avaliada em camundongos BALB/C fêmeas de seis a oito semanas de idade (n = 10 por grupo) com uma única de imunização de 5 × 109 partículas de vírus (VP) (dose alta), 5 × 10^8 VP (dose média) ou 5 × 107 VP (dose baixa) de Ad5-nCoV ou 5 × 10^9 VP da vacina de controle (vetor Ad5) pela via intramuscular (IM) ou intranasal (IN). Os melhores resultados foram obtidos para os animais imunizados com alta dose de Ad5-nCoV IN, que apresentaram um pico estável na concentração plasmática de IgG entre as semanas 4 e 8. As concentrações de NAb atingiram picos na semana 6 ou 8 no grupo IN ou IM, respectivamente. Em seguida, os camundongos foram inoculados por via intranasal com o vírus SARS-CoV-2 adaptado a camundongo (HRB26M) a uma dose de 103,6 unidades formadoras de placas (PFU) por camundongo na semana 10 após a imunização. Nenhum vírus foi detectado nos pulmões ou nos cornetos nasais nos grupos vacinados IN, enquanto todos os animais do grupo de controle IN foram infectados com uma carga viral média de 1,2 × 10^4 PFU/g nos cornetos e 5,6 × 10^5 PFU/g nos pulmões em 3 dpi. Nenhum vírus foi detectado nos pulmões em todos os grupos vacinados IM em 3 e 5 dpi, enquanto os pulmões de todos os animais do grupo controle IM foram infectados com uma carga viral média de 3,3 × 10^6 PFU/g em 3 dpi. O vírus foi detectado nos cornetos de alguns camundongos do grupo IM por ensaios PFU e qPCR, com uma redução significativa nos grupos de dose alta e média em comparação com a carga dos animais controle IM. Também foi avaliada a eficácia protetora da vacinação da mucosa (oral 5 × 10^{10} VP e IN com 5 × 10^{10} VP) e vacinação IM (5 × 10^{10} VP) de Ad5-nCoV em furões. Os animais foram desafiados na semana 4 após uma única vacinação de Ad5-nCoV e apresentaram resposta imunológica. Em seguida, os furões foram desafiados por via IN com 10^5 PFU de SARS-CoV-2 na semana 4 pós-vacinação, e a cada 2 dias analisada a carga viral de SARS-CoV-2. Nenhum vírus foi detectado nas lavagens nasais de animais do grupo de vacinação da mucosa pelos ensaios de qPCR e PFU de 2 a 8 dpi, em contraste com todos os animais de controle infectados. Além disso, houve uma redução significativa da carga viral no grupo de vacinação IM comparado ao grupo controle. Os autores sugerem que a vacinação via mucosa pode fornecer uma eficácia protetora desejável contra a COVID-19 e que esta forma de vacinação deve ser considerada em ensaios clínicos com humanos.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo as Diretrizes *ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments),* 19 de 20 critérios foram atendidos. Os autores apenas não mencionam se a vacinação de camundongos e dos furões com o Ad5-nCoV provocou efeitos adversos nos animais e quais foram.

VACINA C-VAC

ESTUDO IN VIVO \ CHINA

O presente artigo traz os resultados do estudo *in vivo* de uma vacina quimérica desenvolvida a partir de células secretoras de gp96-Ig (C-Vac), a qual possui como alvo dois antígenos virais: o RBD da proteína spike e uma proteína do nucleocapsídio truncado que poderia induzir linfócitos T citotóxicos epítopo-específicos. Para avaliar a eficácia e segurança da C-Vac, hamsters sírios foram imunizados com uma série de vacinas baseadas em células 293T (células vivas não tratadas, células tratadas com mitomicina C e lisado celular). Posteriormente os anticorpos produzidos pelos hamsters vacinados foram avaliados, em diferentes tempos, através do ensaio de infecção por um pseudovírus usando células indicadoras BHK21 de hamster sírio que superexpressam a ECA2 humana. Os resultados mostraram que todos os três grupos vacinados induziram efetivamente a produção de anticorpos no dia 7, após imunização única e no dia 21 com imunização dupla (o reforço foi realizado no dia 14). Ademais, não fora observada lesão pulmonar em qualquer um dos animais. Curiosamente, os resultados mostraram que a vacina de células 293T lisadas parece um pouco melhor do que as vacinas de células 293T vivas ou tratadas com mitomicina C, embora não tenha havido diferença significativa ($p > 0,05$) entre elas. Ainda a fim de provar a eficácia do C-Vac, fibroblastos BHK-21 derivados de hamster sírio que expressam RBD Ntap (antígeno C-Vac) foram injetados por via subcutânea nos hamsters sírios imunizados com os diferentes regimes de vacinação. Surpreendentemente, os hamsters imunizados com C-Vac vivo e lisado celular reduziram significativamente o volume do aloenxerto, indicando que a C-Vac poderia eliminar células que expressam RBD Ntap devido à imunidade das células T específicas do antígeno viral. Concluindo, os autores afirmam que a vacina de células lisadas C-Vac é uma vacina rápida, conveniente e econômica para SARS-CoV-2, pois a amplificação de células 293T é muito mais fácil e menos dispendiosa em comparação com outras abordagens, como a vacina de vírus inativado, a vacina de vetor viral e as vacinas de RNA. Cabe informar, ainda, que o presente artigo foi publicado como preprint.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com as *Diretrizes ARRIVE (Animal Research: Reporting of In VivoExperiments)*, observou-se que o estudo pré-clínico em questão não apresentou muitas das informações sugeridas. Os objetivos primários e secundários não estão claramente descritos; os autores não indicaram quantos animais foram incluídos em cada grupo e nem o motivo da inclusão; não fora reportado a posologia da vacina utilizada em cada um dos grupos; na sessão que descreve a metodologia não foi informado como se deram as instalações e condições veterinárias dos animais; os resultados principais e secundários e a quantificação ou qualificação dos resultados medidos (morte celular, marcadores moleculares, mudanças comportamentais) não foram claramente definidos; não há descrição do número absoluto de animais usados em cada grupo incluído em cada análise; possíveis eventos adversos ocorridos nos animais não foram relatados.

REFERÊNCIAS

1. Frediansyah A, Nainu F, Dhama K, Mudatsir M, Harapan H. **Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review.** Clin Epidemiol Glob Heal [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398420301810
2. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, *et al.* **Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial.** JAMA. Doi:10.1001/jama.2020.16349
3. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, *et al.* **Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia.** PLoS ONE 15(8): e0237831. Doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237831
4. Valerie M Vaughn, MD, MSc, Tejal Gandhi, MD, Lindsay A Petty, MD, Payal K Patel, MD, MPH, Hallie C Prescott, MD, MSc, Anurag N Malani, MD, David Ratz, MS, Elizabeth McLaughlin, MS, RN, Vineet Chopra, MD, MSc, Scott A Flanders, MD. **Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study.** Clinical Infectious Diseases. ciaa1239, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239
5. Bakhshaliyev N, Uluganyan M, *et al.* **The effect of 5-day course of hydroxychloroquine and azithromycin combination on QT interval in non-ICU COVID19(+) patients, 2020.** Journal of Electrocardiology 62: 59–64, doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.08.008
6. Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E *et al.* **The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19.** J Antimicrob Chemother. doi:10.1093/jac/dkaa331.
7. Salvarani C, Mancuso P, Gradellini F, *et al.* **Susceptibility to COVID-19 in patients treated with antimalarials: a population based study in Emilia-Romagna, Northern Italy.** Arthritis & Rheumatology, https://doi.org/10.1002/art.41475
8. Akbari A, Rezaie J. **Potential therapeutic application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in SARS-CoV-2 pneumonia.** Stem Cell Res Ther [Internet]. 2020;11(1):356. Available from: https://doi.org/10.1186/s13287-020-01866-6
9. Hashemian S M, Farhadi T, Velayati A A. **A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19.** Drug Design, Development and Therapy 2020:14 3215–3222. http://doi.org/10.2147/DDDT.S261154
10. Chatterjee K, Wu CP, Bhardwaj A, Siuba M. **Steroids in COVID-19: An overview.** Cleve Clin J Med. 2020 Aug 20. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc059.
11. Feng L, Wang Q, Shan C, Yang C, Feng Y, Wu J, *et al.* **An adenovirus-vectored COVID-19 vaccine confers protection from SARS-COV-2 challenge in rhesus macaques.** Nat Commun. 2020 Aug 21;11(1):4207. doi: 10.1038/s41467-020-18077-5.
12. Akbudak I. **Corticosteroid Therapy in COVID-19 Disease.** J Crit Intensive Care 2020;11(Suppl. 1):30−31. https://doi.org/10.37678/dcybd.2020.2349
13. Wu S, Zhong G, *et al.* **A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge, 2020.** Nature Communications, https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1
14. Cheng Z, Zhang D, Liu XW *et al.* **An effective, safe and cost-effective cell-based chimeric vaccine against SARS-CoV2.** bioRxiv preprint, August 20, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.19.258244.

15. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 36: página 1-página 91.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 100: busca referente aos dias 22, 23 e 24 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID-19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID-19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.